

Aus dem Institut für Umwelthygiene und Präventivmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

(Vorstand: Professor Dr. med., Dr. med. dent. W. Gräf)

**Bestimmung von 3,4-Benzpyren
und 3,4-Benzfluoranthen
in menschlichen Organen mittels einer
verbesserten Nachweismethodik**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Stefan Schormair
aus Altomünster

Aus dem Institut für Umwelthygiene und Präventivmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

(Vorstand: Professor Dr. med., Dr. med. dent. W. Gräf)

Bestimmung von 3,4-Benzpyren
und 3,4-Benzfluoranthren
in menschlichen Organen mittels einer
verbesserten Nachweismethodik

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Stefan Schormair
aus Altomünster

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. W. Gräf

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Februar 1976

Inhaltsübersicht =====

	Seite
I. Einleitung	1
II. Untersuchungsmethodik	5
1. Beschaffung und Aufbereitung des Untersuchungsmaterials	
2. Analysengang	
III. Untersuchungsergebnisse	10
1. Altersklassenabhängigkeit des Gehaltes an 3,4-Benzpyren in menschlichen Lungengeweben	10
2. 3,4-Benzpyren und 3,4-Benzfluoranthren in besonders zellproliferativen menschlichen Geweben	13
3. 3,4-Benzpyren und 3,4-Benzfluoranthren in der menschlichen Haut	17
4. 3,4-Benzpyren in Fettgewebe von Mensch und Tier	18
IV. Diskussion	20
V. Zusammenfassung	22
VI. Literaturnachweise	24



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546220_0014

I. Einleitung

Die zunehmende exogene Belastung mit kanzerogenen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen - als Leitsubstanz sei das stark kanzerogene 3,4-Benzpyren genannt - durch eine immer intensiver werdende Industrialisierung, durch Myriaden von Chemikalien, von denen eine sehr große Zahl als kanzerogen erkannt sind, und ihrer Deponierung in der Umwelt, hat in immer größerem Maße die Aufmerksamkeit der Kanzerogenforschung auf diese potentiell Krebs erzeugenden Noxen gelenkt. Für die immense Bedeutung dieser kanzerogenen Substanzen als gesundheitliche Risikofaktoren soll als Beispiel die beängstigende Zunahme des Lungen- und Bronchialkrebses angeführt sein. Die Häufigkeit dieses Krebses steht in einem eindeutigen Zusammenhang mit der Quantität der exogen inkorporierten Schadstoffe, z.B. des 3,4-Benzpyren in Zigarettenrauch und Großstadtluft. Untenstehende graphische Darstellung (Abb. 1) mag diesen Zusammenhang anschaulich verdeutlichen. (Aus Bild der Wissenschaft, 12. Jahrgang, Heft 4).

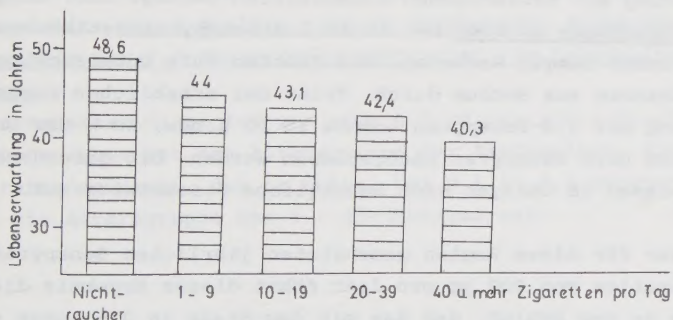


Abb. 1: Lebenserwartung 25-jähriger Raucher, bezogen auf den täglichen Zigarettenkonsum, im Vergleich zu Nichtraucher.

Gemäß der großen gesundheitspolitischen und umwelthygienischen Bedeutung der polycyclischen Aromaten, haben sich auch in der Bundesrepublik Deutschland eine große Zahl von Kanzerogenforschern mit diesen Umweltnoxen befaßt (Knorr u. Mitarb.; Borneff u. Mitarb.; Gräf u. Mitarb.; Schlipköter u. Mitarb.; Grimmer u. Mitarb.; Wagner u. Mitarb.).

Die erste 3,4-Benzpyrenbestimmung gelang Mallet u. Heros in menschlichen Lungen und Nieren. Die bei diesen Untersuchungen gefundenen Werte von 30 µg 3,4-Benzpyren pro 100 g Trockensubstanz für die Niere und von 200 µg bzw. 30 µg 3,4-Benzpyren für Lungengewebe waren fraglos weit überhöht (Falk u. Mitarb., sowie Gorelova u. Dikun), die sich mit der Lunge als aerogene Inkorporationsstelle für die polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe befaßten, kamen zu sehr verschiedenen Ergebnissen. Falk u. Mitarb. fanden sehr hohe Werte, während Gorelova u. Dikun entweder gar kein 3,4-Benzpyren oder nur verschwindend geringe Mengen nachweisen konnten.

Der Tatsache, daß die polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe - neben der biogenen Synthese - hauptsächlich pyrolytisch bei allen Verbrennungs- und Verschelungsprozessen entstehen, wodurch in allen Industriegebieten eine erhöhte Exposition der Bevölkerung mit kanzerogenen Schadstoffen bedingt ist, trugen Weisz, Brockhaus u. Könn bei ihren 3,4-Benzpyrenbestimmungen in menschlichen Lungen Rechnung. Sie führten ihre Untersuchungen mit Probanden aus Bochum durch. Trotz der erheblichen exogenen Belastung mit 3,4-Benzpyren konnte in 50 % bzw. 30 % der Untersuchungen kein Benzpyren nachgewiesen werden. Die gefundenen Werte wiesen im übrigen eine beachtliche Streubreite auf.

Bei einer für diese Region geschätzten jährlichen Benzpyreninkorporation von 200 µg pro Jahr führt dieses Ergebnis die Autoren zu dem Schluß, daß das mit dem Staub in die Lunge ver-

frachtete 3,4-Benzpyren dort von Staub abgelöst und entweder in den Körper abtransportiert oder schon in der Lunge abgebaut wird.

Diese Version des Benzpyrenabbaues in der Lunge haben schließlich Tomingas u. Mitarb. in umfangreichen experimentellen Studien nachgewiesen. Sie konnten zeigen, daß in die Lunge inhalierbare benzpyrenhaltige Partikel größtenteils in Makrophagen phagozytiert werden, welche das vorhandene 3,4-Benzpyren ablösen und zum großen Teil zu unwirksamen 3,4-Hydroxy-benzo(a)pyren metabolisieren.

Umfangreiche Untersuchungen über Herkunft und Vorkommen von 3,4-Benzpyren in menschlichen und tierischen Organen wurden von Gräf durchgeführt. Im einzelnen kamen Magen, Dickdarm, Dünndarm, Lunge, Blut, Leber, Milz, Skelettmuskulatur vom Mensch und im Vergleich dazu vom Schwein auf ihren Gehalt an 3,4-Benzpyren zur Untersuchung. Bis auf das Blut konnte in allen Geweben der 3,4-Benzpyrennachweis erbracht werden.

Dabei lagen die Mittelwerte beim Mensch bei 0,35 µg 3,4-Benzpyren pro 100 g Trockensubstanz, beim Schwein bei 0,15 µg pro 100 g Trockensubstanz. In einer weiteren Arbeit wurde die Altersabhängigkeit des 3,4-Benzpyrengehaltes am Beispiel der menschlichen Milz, Leber, Niere, Herz und Skelettmuskulatur dargestellt. Dabei stellte sich in eindeutiger Weise die Abhängigkeit der 3,4-Benzpyrenkonzentration vom Lebensalter heraus.

Die Konzentrationsgipfel von etwa 0,5 µg pro 100 g Trockensubstanz lagen bei der Altersgruppe der Einjährigen. Ein Konzentrationsminimum, das im Mittel bei 0,1 µg 3,4-Benzpyren lag, wies die Altersgruppe der 5 - 15-jährigen auf.

Ziel dieser Arbeit war es:

- 1.) eine verbesserte Nachweismethodik für die aromatischen polycyclischen Kohlenwasserstoffe - als Leitsubstanz das 3,4-Benzpyren und 3,4-Benzfluoranthren - in Fett und fettreichen Geweben auszuarbeiten;
- 2.) die altersabhängige Konzentrationsverteilung von 3,4-Benzpyren auch im menschlichen Lungengewebe nachzuweisen;
- 3.) eine eventuelle Anreicherung oder Speicherung der polycyclischen Aromaten, wie beispielsweise mit den chlorierten Bioziden vom Typ der chlorierten Kohlenwasserstoffe im menschlichen Fett oder von Blei im Knochen stattdes, in speziell ausgewählten Organen und Geweben, insbesondere im menschlichen Fettgewebe, aufzuspüren.

II. Untersuchungsmethodik

Die Bestimmung von 3,4-Benzpyren bzw. 3,4-Benzfluoranthen wurde in den verschiedenen Organgeweben von Mensch und Tier mit der Trockenextraktionsmethode nach Gräf durchgeführt, d.h. die Organproben wurden im Trockenschrank unter Vermeidung exogener Sekundärverunreinigungen nach grober Zerkleinerung bei etwa 60 °C bis zur völligen Wasserfreiheit getrocknet und anschließend mit hochoptimierten, ölfreien Mixgeräten (Atos-Mix MSE) pulverisiert.

Da die meisten zur Untersuchung gelangenden Organproben verhältnismäßig fetthaltig waren, insbesondere aber als reines Körperfett auf ihren 3,4-Benzpyrengehalt untersucht werden mußten, wurde die von Gräf eingeführte Verseifungsmethodik wesentlich modifiziert und damit durch Verringerung der Verlustquote die Genauigkeit der Meßwerte erheblich verbessert:

Die völlig von Wasser befreiten und soweit wie möglich zerkleinerten Organproben wurden in einen Extraktionskolben (Fassungsvermögen 500 ml) eingewogen. Zweckmäßigerweise beschränkt man das Gewicht bei reinen Fett auf maximal 40 g und bei fettreichen Organproben auf 50 g. Bei größeren Gewichtseinwagen würden die Extraktionshülsen, die hier zur Verwendung kamen (Firma Schleicher und Schüll, Nr. 30 x 150), die im Verlauf der Analyse erhaltenen Seifenmassen nicht mehr auf einmal fassen.

Je nach eingewogener Menge und Fettgehalt werden 175 bis 300 ml Methanol zugegeben und der Ansatz unter dem Rückflußkühler bei öfterem Schütteln 2 - 3 Stunden lang gekocht. Anschließend werden entsprechend dem von den anatomischen Gegebenheiten und dem Aspekt her geschätzten Fettgehalt 1 - 7 g

NaOH zugegeben und durch einstündiges Kochen unter dem Rückflußkühler die Verseifung durchgeführt. Auch hierbei ist es für den Verseifungsvorgang förderlich, den Kolben öfters umzuschütteln.

Nach der Verseifung wird das Methanol vollständig im Rotationsverdampfer (Wasserbad 40 °C) abgedampft. Der noch verbleibende Methanolrest wird vorsichtig offen unter dem Heizpilz abgeraucht, wobei der Extraktionskolben ständig gedreht wird, um ein Abrauchen des Methanols ohne Siedeverzug zu ermöglichen. Schließlich wird die Seifenmasse im Trockenschrank bei 70 °C von den restlichen Methanolspuren befreit. Die trockene Seifenmasse wird nun mit einem Glasstab im Kolben zerkleinert und pulverisiert, oder falls die nicht möglich ist - bei Vorhandensein von größeren Gewebebestandteilen - mittels Atos-Mix MSE pulverisiert, und in eine Soxlethextraktionshülse abgefüllt. Zur Vermeidung von Verlusten wird der Extraktionskolben ein bis zweimal mit einer geringen Menge Benzol ausgespült und auch dieses Benzol der Extraktionshülse zugegeben. Dann erfolgt in herkömmlicher Weise mit 300 ml Benzol für 15 Stunden im Soxlethapparat die Extraktion der verseiften Massen. Der dabei erhaltene Extrakt wird auf 20 bis 30 ml eingeeengt, auf eine 25 cm Aluminiumoxidsäule von 2,5 cm Durchmesser aufgegeben und mittels reinstem Benzol (Firma Merck) die säulenchromatographische Auftrennung in circa 20 Einzelfraktionen zu je 50 ml vorgenommen.

Der Aluminiumoxidsäule wird noch eine kleine Säule mit etwa 2 bis 3 cm Schichtdicke vorgeschaltet. Der Zweck dieser Vorsäule ist darin zu sehen, eventuell noch im Extrakt vorhandene Seifenschlieren aufzufangen. Bei Verstopfung der Säule kann man so ohne den eigentlichen Säulenablauf zu beeinflussen, durch vorsichtiges Traktieren mit einem sauberen Glasstab die Säule wieder zum Laufen bringen. In Abbildung 2 ist dieser Säulenaufbau aufgezeichnet.

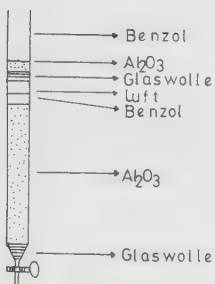


Abb. 2: Aufbau der Aluminiumoxidsäule mit Vorsäule.

Bei der Säulenchromatographie kam Aluminiumoxid der Firma Woelm neutral, Aktivitätsstufe 1, zur Verwendung. Der zweckmäßigste Aktivitätsgrad wurde durch Äquilibrierung mit Aqua dest. eingestellt.

Der Aktivitätsgrad wird durch säulenchromatographische Auftrennung nach Zugabe einer genau bestimmten Menge 3,4-Benzpyren ermittelt. Die einzelnen Fraktionen werden jeweils auf Chromatographiepapier aufgetragen und der Gehalt an 3,4-Benzpyren quantitativ bestimmt.

Die Abbildung 3 zeigt den Aktivitätsgrad in Abhängigkeit vom Wasserzusatz. Abbildung 4 den Verlust an 3,4-Benzpyren in Abhängigkeit vom Aktivitätsgrad des Aluminiumoxids.

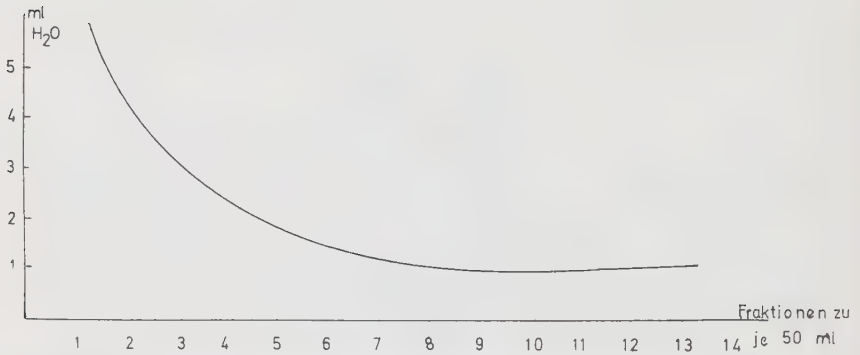


Abb. 3: Aktivität des Aluminiumoxids in Abhängigkeit vom Wasserzusatz.

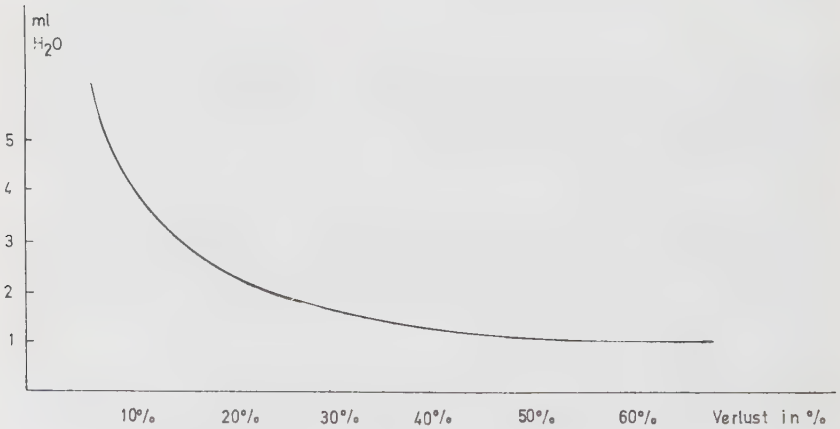


Abb. 4: Verlust von 3,4-Benzpyren in Abhängigkeit von der Aktivität des Aluminiumoxids.

Versuchsreihen mit bekannten, zugesetzten 3,4-Benzpyrenkonzentrationen, deren Ergebnis unten detailliert aufgeführt ist, zeigen, daß der mittlere Verlust an 3,4-Benzpyren für den gesamten Analysengang 26,6 % beträgt. Dieser Verlust kommt im wesentlichen durch das säulen- und papierchromatographische Trennverfahren zustande (Borneff, Gräf u. Diehl, Gräf). Damit ergibt sich für das nach Papierelution spektralphotometrisch ermittelte 3,4-Benzpyren ein Korrekturfaktor von 1,35.

T a b e l l e 1
=====

Bestimmung des Verlustes an 3,4-Benzpyren pro Analysengang

Untersuchungsproben	Ergebnis	Verlust
1. subcutanes Fettgewebe ohne 3,4-Benzpyren-zusatz	0,06 µg/ml	
2. subcutanes Fettgewebe mit Zusatz von 0,6µg 3,4-Benzpyren	0,44 µg/ml	27 %
3. subcutanes Fettgewebe mit Zusatz von 0,6µg 3,4-Benzpyren	0,48 µg/ml	20 %
4. Schweinefett ohne 3,4-Benzpyrenzu-satz	Spuren	
5. Schweinefett mit Zu-satz von 0,6µg 3,4-Benzpyren	0,40 µg/ml	33 %

Bei diesen Verlustangaben ist der absolute, spektralphoto-metrisch bestimmte Gehalt an 3,4-Benzpyren pro ml des hier verwendeten subcutanen menschlichen Fettgewebes bzw. des Schweinefettes bereits abgezogen.

III. Untersuchungsergebnisse

1.) Zur Altersklassenabhängigkeit des Gehaltes an 3,4-Benzpyren im menschlichen Lungengewebe:

Wie bereits einleitend berichtet, haben eine Reihe von Untersuchern (Mallet u. Heros, Falk et al., Gorelova u. Dikun, Brockhaus u. Könn) Lungenstaub und Lungengewebe auf ihren Gehalt an 3,4-Benzpyren untersucht mit dem Ergebnis, daß die gefundenen Werte bei insgesamt hoher Streubreite fast niemals in der Größenordnung lagen, wie man sie bei derzeit beachtlichen Immissionsbelastung an der aerogenen Eintrittspforte erwarten müßte.

Da in früheren Arbeiten (Gräf) bereits systematische Untersuchungen an verschiedenen menschlichen Organgeweben, getrennt nach Lebensaltersgruppen der Spender, vorgenommen wurden, war es naheliegend, auch Lungengewebeproben unter diesen Gesichtspunkt auf ihren Gehalt an 3,4-Benzpyren zu untersuchen.

So wurden Lungengewebeproben von jeweils 5 - 6 Spendern pro Altersgruppe bei 0 - 1jährigen (1); 1 - 5jährigen (2); 5 - 15jährigen (3); 15 - 25jährigen (4); 25 - 50jährigen (5) und über 50jährigen (6) Menschen wie eingangs beschrieben in Form von wasserfreien Organpulvern auf ihren Benzpyrengehalt untersucht.

Das Ergebnis, in Tabelle 2 wiedergegeben, entspricht prinzipiell den früheren Befunden (Gräf) bei anderen Organuntersuchungen.

T a b e l l e 2

Gehalt an 3,4-Benzpyren im menschlichen Lungen-
gewebe verschiedener Altersklassen

Lebensalters- klassen	1 0-1j.	2 1-5j.	3 5-15j.	4 15-25j.	5 25-50j.	6 ü.50j.	Mittelw. aller Alters- klassen
3,4-Benzpy- ren/100 g Trockenmasse	0,31 µg	0,12 µg	0,10 µg	0,15 µg	0,26 µg	0,25 µg	0,20 µg
Mittlerer 3,4-Benzpy- rengehalt pro 100 g aus Milz, Leber, Nie- ren, Herz u. Skelett- muskelgewe- be zum Ver- gleich (Gräf)	0,53 µg	0,24 µg	0,13 µg	0,21 µg	0,29 µg	0,49 µg	0,32 µg

Die in Abbildung 5 dargestellten Konzentrationskurve zeigt den gewohnten V-förmigen Verlauf, d.h. es besteht ein Konzentrationsmaximum beim Säugling und ein nachfolgender beachtlicher Konzentrationsabfall, der in den höheren Altersgruppen wiederum deutlich ansteigt, vom 25. Lebensjahr an jedoch konstant bleibt. Darüber hinaus ist zu vermerken, daß bei allen Altersklassen die gefundenen Benzpyrenkonzentrationen deutlich unter dem Mittelwert anderer untersuchter Organgewebe lagen (Tabelle 2).

Die Mittelwerte für alle Altersklassen zusammen betragen beim Lungengewebe 0,20 μg pro 100 g Trockensubstanz gegenüber 0,32 μg pro 100 g Trockenmasse bei den übrigen Organgeweben.

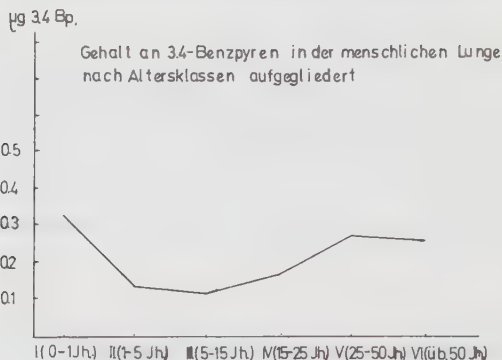


Abb. 5: Der kurvenmäßige nach Altersklassen aufgegliederte Benzpyrengehalt der menschlichen Lunge hat wieder eine V-förmige Verlaufsform; ab dem 25. Lebensjahr erfolgt jedoch kein weiterer Anstieg.

Diese Befunde bedeuten eine Bestätigung der bereits von Tomingas u. Mitarbeiter gemachten Feststellung, daß in der menschlichen Lunge die Eliminationsfähigkeit für derartige Schadstoffe verhältnismäßig gut ist. Im frühkindlichen Lebensalter ist diese jedoch analog wie bei den übrigen Organ-
geweben offenbar noch nicht ausreichend vorhanden.

2.) 3,4-Benzpyren und 3,4-Benzfluoranthen in besonders zellproliferativen Geweben:

Da frühere Untersuchungen (Gräf) einschließlich der hier berichteten Lungengewebsuntersuchungen grundsätzlich einen unerwartet hohen Benzpyrengesamtgehalt bei Säuglingsorganen erbracht hatten, lag der Gedanke nahe, diesen relativ hohen Benzpyrenspiegel mit der wachstumsbedingten erheblichen Zellproliferation dieser Altersgruppe in Zusammenhang zu bringen.

Es wurde demgemäß Drüsengewebe und mitotisch stark aktives Zellgewebe auf ihren Gehalt an 3,4-Benzpyren untersucht und gleichzeitig die Bestimmung des ebenfalls sehr stark kanzerogen wirksamen 3,4-Benzfluoranthens durchgeführt.

Das Lebensalter der Organspender lag im Bereich des 45. bis 50. Lebensjahres, wobei in jedem Fall das Vorhandensein eines malignen Geschwulstleidens ausgeschlossen worden war. Außerdem wurde darauf geachtet, gestützt auf die klinische Diagnose und den pathologischen Befund, daß den Organen ihre natürliche altersabhängige Funktion erhalten geblieben war. Um repräsentative Mittelwerte für die einzelnen Organarten zu erhalten, wurden die Proben möglichst vieler Spender vermischt und zusammen aufgearbeitet.

Die Bestimmung der beiden kanzerogenen, polycyclischen Aromaten wurde grundsätzlich in Form von Doppelanalysen durchgeführt. Zur Untersuchung kamen Proben folgender Organarten:

Pankreas und Hoden als Drüsengewebe mit exokrinen und endokrinen Gewebeanteilen (13 bzw. 12 Spender).

Schilddrüsen und Nebennieren als reine endokrine Drüsen (16 bzw. 18 Spender).

Mammagewebe als momentan nicht sekretorisch aktive Drüse (6 Spender).

Knochenmark als stark intermitotisches Gewebe (6 Spender).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe finden sich in Tabelle 3 bzw. in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

T a b e l l e 3
=====

Organart	mittlerer 3,4-Benz- pyrengelalt pro 100 g Trocken- substanz	mittlerer 3,4-Benz- fluoranthengehalt pro 100 g Trocken- substanz
Pankreas	0,29 µg	1,01 µg
Hoden	0,20 µg	0,80 µg
Schilddrüse	0,16 µg	0,98 µg
Nebennieren	0,15 µg	0,49 µg
Mammagewebe	0,26 µg	1,31 µg
Knochenmark	0,14 µg	0,84 µg
Mittelwert aller Ge- websarten	0,20 µg	0,91 µg

=====

µg 3,4-Benzpyren und Benzfluoranthren in 100g Trockensubstanz

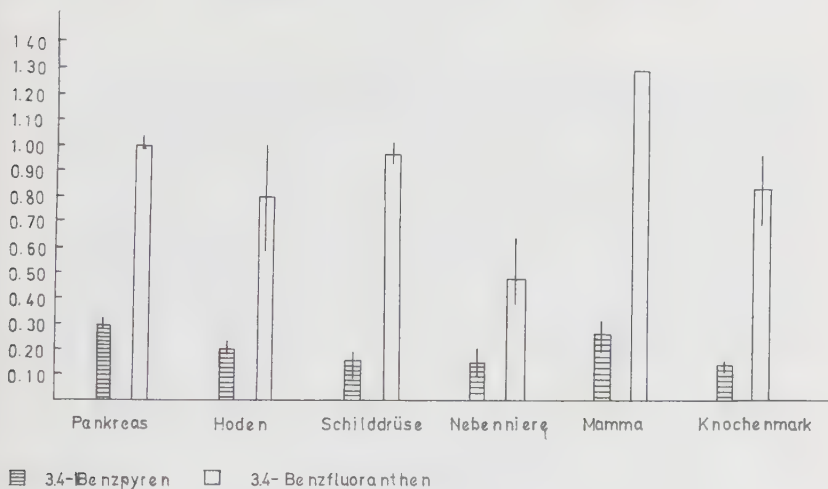


Abb. 6: Graphische Darstellung des Gehaltes an 3,4-Benzpyren bzw. 3,4-Benzfluoranthren bei verschiedenen menschlichen Drüsengeweben. Keine signifikanten Unterschiede der verschiedenen Drüsenarten bei a jedoch bei b (z.B. Nebenniere - Mamma). Relationswert a:b = 1:4,6.

Die Ergebnisse zeigen, daß die untersuchten Gewebearten Drüsen und Knochenmark, die im Gegensatz zur Lunge, Magen-Darmtrakt und Ausscheidungsorgan Niere, keinen direkten Kontakt mit der exogenen Polycyclenlast besitzen, mit 0,20 µg Benzpyren pro 100 g Trockensubstanz eine kaum geringere mittlere Benzpyrenkonzentration aufweisen als die erstgenannte Organgruppe, jeweils bezogen auf die gleiche Altersgruppe. Auch zeigen sich bei den verschiedenen Gewebearten kaum signifikante Unterschiede.

Daraus läßt sich folgern, daß auch Organe, die keiner direkten exogenen Belastung mit diesen kanzerogenen Stoffen ausgesetzt sind, einen gewissen Benzpyrenspiegel aufweisen.

Die gefundenen 3,4-Benzfluoranthennengen sind im Mittel etwa viermal so hoch als die entsprechenden 3,4-Benzpyrenwerte. Es ist dies eine Beobachtung, die auch bei der Bestimmung des Polycyclenspektrums an höheren und niederen Pflanzen erhoben werden konnte. Bei der Alge *Scenedesmus obliquus* betrug z.B. das mittlere Verhältnis 3,4-Benzpyren : 3,4-Benzfluoranthen 1 : 4,6 (Payer, Kunte, Karuwana, Nonhoff, Gräf u. Soeder).

Tabelle 4 gibt genauere Auskunft über die gefundenen Benzpyren- und Benzfluoranthene und deren Verhältnis zueinander.

T a b e l l e 4
=====

Verhältnis von 3,4-Benzpyren zu 3,4-Benzfluoranthenen in
den einzelnen Organproben

Organproben	3,4-Benzpyren	3,4-Benzfluoranthene
Knochenmark	1	: 6
Nebennieren	1	: 3
Schilddrüse	1	: 6
Hoden	1	: 4
Pankreas	1	: 3,5
Mamma	1	: 5
=====		
Mittelwert	1	: 4,6

Damit liegt eine erstaunliche Übereinstimmung in der Relation von 3,4-Benzpyren zu 3,4-Benzfluoranthenen für menschliche Organgewebe und Pflanzen (Algen) vor.

3.) Gehalt an 3,4-Benzpyren und 3,4-Benzfluoranthenen pro 100 g Trockensubstanz in der menschlichen Haut:

Um das Spektrum der Organuntersuchungen des Menschen weiter zu vervollständigen, wurde auch noch die menschliche Haut auf ihren Gehalt an 3,4-Benzpyren und 3,4-Benzfluoranthenen untersucht. Dabei wurde Haut von insgesamt fünf Spendern mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren aufgearbeitet. Es wurde nur Haut von nicht besonders Licht exponierten Regionen (Rücken, Oberschenkel) entnommen. Der Vergleich mit stark von Sonnenlicht bestrahlter Haut mußte leider unterbleiben, da die Beschaffung von Gesichtshaut unmöglich war. Vor der Aufarbeitung der Haut für den Untersuchungsgang wurde das Unterhautfettgewebe sorgfältig entfernt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 5 aufgeführt. Es zeigt sich, daß der Benzpyren- und Benzfluoranthengehalt der menschlichen Haut vom normalen Polycyclenspiegel des menschlichen Organismus nicht abweicht.

T a b e l l e 5:
=====

3,4-Benzpyren- und 3,4-Benzfluoranthengehalt
der menschlichen Haut

Organ	3,4-Benzpyren		3,4 Benzfluoranthenen	
Menschenhaut	Probe 1	0,15 µg	Probe 1	0,37 µg
	Probe 2	0,30 µg	Probe 2	Spuren
	Mittelwert 0,22 µg			

=====

Zusammengefaßt lassen die Ergebnisse dieser Versuchsreihe erkennen, daß auch die menschliche Haut einen gewissen Gehalt an polycyclischen Aromaten aufweist, der dem Durchschnittspegel aller bisher untersuchter Organ- bzw. Gewebeproben entspricht. Trotzdem ist dieser Befund für die exogene Kanzerogenese insofern von größter Bedeutung, als nach neueren Untersuchungen (Bauer u. Gräf; Gräf) die Synkanzerogenese von kanzerogenen polycyclischen Aromaten und Licht sowohl an Testmikroorganismen (Ciliaten) als auch im Tierversuch bei der weißen Maus erwiesen ist. Das bedeutet, daß die klinisch längst bekannte Tatsache der Hautkrebsentstehung bei überdurchschnittlich lichtexponierten Menschen (Landwirte, Seeleute etc.) hiermit leicht erklärbar wird.

4.) 3,4-Benzpyren im Fettgewebe von Mensch und Tier:

Ziel der vorliegenden Studien war es, den Gehalt an polycyclischen Aromaten in möglichst allen Organgeweben zu ermitteln. Da diesen aromatischen Kohlenwasserstoffen zwar eine schlechte Wasserlöslichkeit, dafür aber eine ausgezeichnete Lipidlöslichkeit eigen ist, war es denkbar, daß 3,4-Benzpyren exogener Herkunft in besonderem Maße in Körperfett angereichert sein müßte. Ein umwelthygienisch besonders wichtiges Beispiel über die Schadstoffspeicherung im Fett bieten die Biozide vom Typ der chlorierten Kohlenwasserstoffe.

Es wurde daher mit Hilfe der eingangs beschriebenen Nachweismethodik menschliches Körperfett und vergleichsweise Schweine- und Rinderfett auf ihren 3,4-Benzpyrengehalt untersucht. Grundsätzlich wurden auch hier alle Analysenwerte durch eine Doppelbestimmung ermittelt.

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 6.

T a b e l l e 6
=====

3,4-Benzpyrengehalt im Körperfett von Mensch und Tier

Fettart	Anzahl der jeweiligen Spender	Lebens- alter	Einzelwerte 3,4-Bp/100 g Fett	Mittlerer Gehalt an 3,4-Bp/100 g Fett
Fettgewebe vom Mensch	3	73 J., 69 J., 71 J.,	0,10 µg 0,09 µg 0,07 µg	0,08 µg
Fettgewebe vom Schwein	2	7 Mon.	0,11 µg 0,07 µg	0,09 µg
Fettgewebe vom Rind bzw. Kalb	2	2 J. 6 Mon.	0,10 µg 0,04 µg	0,07 µg

Damit ist eindeutig erwiesen, daß im Gegensatz zu anderen Schadstoffen eine selektive Speicherung von 3,4-Benzpyren im menschlichen oder tierischen Fett nicht stattfindet. Die gefundenen Benzpyrenwerte im Fettgewebe von Mensch und Tier liegen sogar eindeutig unter den Durchschnittswerten, die sich aus der Gesamtheit aller übrigen Körperorgane ergeben.

Damit ergibt sich die außerordentlich wichtige Aussage, daß die kanzerogenen, polycyclischen Aromaten trotz ihrer guten Lipoidlöslichkeit und ihrer stetigen aerogenen und alimen-
tär bedingten Aufnahme in den Körper des Menschen im Fettge-
webe nicht gespeichert werden, sondern ihr Benzpyrengehalt
sogar niedriger ist als derjenige anderer Gewebe. Das im
menschlichen und tierischen Organismus vorhandene 3,4-Benz-
pyren ist ähnlich wie bei den Pflanzen (Gräf u. Diehl) in den
stoffwechselaktiven Zellgewebsarten höher konzentriert als
in der Speichersubstanz!

IV. Diskussion

Auch die vorliegende Arbeit bestätigt im Hinblick auf das ubiquitäre Vorhandensein der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe im menschlichen Organismus, die bereits in anderen Arbeiten (Gräf) gefundenen Ergebnisse. Vergleicht man die Konzentration der polycyclischen Aromaten, der der Mensch, sei es durch aerogene oder durch alimentäre Aufnahme jährlich ausgesetzt ist mit den experimentell ermittelten 3,4-Benzpyrenmengen, so ist sie relativ gering. Nach Borneff nimmt der menschliche Körper allein auf alimentärem Wege 1 bis 10 mg kanzerogene polycyclische Aromate auf, davon etwa 0,1 bis 1 mg 3,4-Benzpyren. Die jährliche aerogene Belastung des Organismus beläuft sich nach Weisz et al. auf ca. 0,2 mg 3,4-Benzpyren. Zwischen den inkorporierten und tatsächlich nachweisbaren kanzerogenen Substanzen - als Leitsubstanz soll das 3,4-Benzpyren genannt sein - läßt sich also eine große Diskrepanz feststellen. Besonders deutlich tritt dieser Unterschied bei der Lunge, die sicherlich am stärksten der exogenen Kanzerogenbelastung ausgesetzt ist, zu Tage. Dieser an sich überraschende Befund läßt sich mit der besseren Eliminierungsfähigkeit, deren Mechanismus Tomingas und Mitarbeiter nachgewiesen haben, erklären.

Die eindeutige Altersabhängigkeit des Benzpyrengehaltes im menschlichen Organismus (Gräf) konnte auch für das Lungengewebe nachgewiesen werden. Damit kann es als gesichert gelten, daß in der frühen postnatalen Lebensphase in allen Organen ein relativ hoher 3,4-Benzpyrenspiegel vorliegt.

Anscheinend ist im Säuglingsalter die Fähigkeit zum Abbau und zur Elimination der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe noch in wesentlich geringeren Ausmaß vorhanden

als im fortgeschrittenen Lebensalter. Mit zunehmendem Alter nimmt dann die Konzentration der kanzerogenen Polycyclen - bedingt durch die lange Expositionszeit und durch die allgemeine Abnahme der Stoffwechselaktivität im Alter - wieder zu.

Nachdem nun der 3,4-Benzpyrengelhalt von fast allen Organen und Geweben des Menschen bestimmt ist, läßt sich die eindeutige Feststellung treffen, daß keine selektive Anreicherung oder Speicherung der kanzerogenen aromatischen Kohlenwasserstoffe stattfindet. Auch das Fettgewebe, in das ja andere toxische Substanzen, z.B. die chlorierten Kohlenwasserstoffe deponiert werden, macht dabei keine Ausnahme. Demnach müssen diese kanzerogenen Schadstoffe vom Körper umgesetzt und eliminiert werden.

Geht man nun von der Voraussetzung aus, daß der Mensch einer ständigen, umweltbedingten exogenen Belastung mit kanzerogenen Noxen ausgesetzt ist, die Eliminierungsfähigkeit des Organismus begrenzt ist und mit steigendem Alter abnimmt, kann eine sinnvolle Krebsprophylaxe nur durch eine Expositionsprophylaxe betrieben werden, in dem Sinne, daß die Belastung unserer Umwelt mit krebserregenden Substanzen so niedrig wie möglich gehalten werden muß.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über eine verbesserte Nachweismethodik für die aromatischen polycyclischen Kohlenwasserstoffe im Fett und fettreichen Gewebe berichtet. Außerdem werden menschliche Gewebe, menschliches und tierisches Fett auf ihren Gehalt an 3,4-Benzpyren und teilweise auch 3,4-Benzfluoranthren untersucht. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1.) Der analysenmäßig bedingte Verlust von 3,4-Benzpyren ließ sich durch die modifizierte Nachweismethodik wesentlich verringern.
- 2.) Menschliches Lungengewebe weist einen mittleren Benzpyrengehalt von 0,20 µg pro 100 g Trockensubstanz auf, der jedoch wie bei allen anderen Organgeweben altersabhängig schwankt: Ein Konzentrationsmaximum im Säuglingsalter, ein Absinken in mittleren Altersklassen und erneuter Anstieg mit zunehmenden Lebensalter.
- 3.) Auch stark zellproliferatives Gewebe, wie z.B. exokrine und endokrine Drüsen (Pankreas, Schilddrüse, Nebennieren, Mamma und Knochenmark) besitzen mit durchschnittlich 0,20 µg 3,4-Benzpyren pro 100 g Trockensubstanz keinen erhöhten Benzpyrenspiegel.
- 4.) Auch die menschliche Haut hat mit 0,22 µg pro 100 g Trockenmasse einen Benzpyrengehalt, der im Normalbereich der übrigen Organgewebe liegt, der aber im Hinblick auf die nachgewiesene Synkanzerogenese dieser Substanzen mit Licht bei der Hautkrebsentstehung von größter Relevanz sein dürfte.

- 5.) Im Fettgewebe von Mensch, Schwein und Rind sind überraschend geringe Mengen von 3,4-Benzpyren nachweisbar, die mit durchschnittlich 0,1 µg pro 100 g Trockensubstanz sogar unter den üblichen Organwerten liegen. Eine Speicherung dieser Schadstoffgruppe erfolgt demnach nicht.

VI. Literaturnachweis

- Bauer, L. u. W. Gräf: Über das Zusammenwirken von polycyclischen Aromaten und Licht unter dem Gesichtspunkt der Synkanzerogenese. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B (in Druck).
- Borneff, J.: Schadstoffe im Wasser und ihr Verhalten bei der Wasseraufbereitung. Veröffentl. d. Abt. d. Lehrstuhls für Wasserchemie, Heft 4, S. 227, Karlsruhe 1969.
- Borneff, J. u. Mitarbeiter: Kanzerogene Substanzen im Wasser und Boden. I. bis XXVII. Mitteilung; Arch. Hyg., bzw. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 143 (1959) - 155 (1972).
- Falk, H.L., P. Kotin u. J. Markul: Zit. n. Weisz et al. Cancer 11 (1958) 482.
- Gorelova, N. u. P.P. Dikun: Vopr. Onkol. 5 (1959) 161.
- Grimmer, G. u. Mitarbeiter: Untersuchungen über die karzinogene Belastung des Menschen durch Luftverschmutzung. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 158 (1973/74) 22 und 35.
- Grimmer, G. u. D. Düvel: Cancerogene Kohlenwasserstoffe in der Umgebung des Menschen. 8. Mitteilung; Z. Naturforschung 25b (1970) 1171.
- Gräf, W. u. H. Diehl: Über den naturbedingten Normalpegel kanzerogener polycyclischer Aromaten und seine Ursache. Arch. Hyg. 150 (1967) 49.

- Gräf, W.: 3,4-Benzpyrengehalt in menschlichen Organen verschiedener Altersklassen. 2. Mitteilung; Arch. Hyg. 150 (1970/71) 331.
- Gräf, W.: Vorkommen und Herkunft kanzerogener polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe in Organen von Mensch und Tier. 1. Mitteilung; Arch. Hyg. 154 (1969) 390.
- Klosterkötter, W.: Hygiene als Umweltwissenschaft. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 158 (1974) 495.
- Knorr, M.: Die hygienische Beurteilung resistenter Schadstoffe im Boden und Grundwasser. Gesundh.-Ing. 87 (1966) 326.
- Knorr, M. u. D. Schenk: Zur Frage der Synthese polycyclischer Aromate durch Bakterien. Arch. Hyg. 152 (1968) 282.
- Mallet, L. u. M. Heros: Presence of BP in urine from man. C.R. Acad. Sci. 250(1960) 943.
- Poyer, H.D., H. Kunter, P. Karuwanna, R. Nonhoff, W. Gräf: Akkumulation polycyclischer Kohlenwasserstoffe in Mikroalgen. Naturwissenschaften (im Druck).
- Schlipköter, H.W. u. R. Dolgner: Epidemiologische Untersuchungen im Zusammenhang mit lufthygienischen Fragen. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 155 (1971) 272.
- Strauß, V.E. u. E.R. Koch: Krebs. Bild der Wissenschaft, Jahrgang 12, Heft 4.

Tomingas, R., H.V.
Lange, E.G. Beck,
N. Manvjlovic u.
W. Dehnen:

Die Ablösung von an Staub absorbiertem Benzo(a)pyren durch in vitro gezüchtete Makrophagen.

Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 155
(1971) 148-158.

Wagner, K.H. u.
E. Wagner-Hering:

Der Kreislauf der krebserregenden Substanzen - polycyclisch aromatische Kohlenwasserstoffe - bei Pflanzen und Mensch. *Protectio vitae* 6 (1971) 260.

Weisz, H., A. Brock-
haus u. G. Könn:

Untersuchungen über den 3,4-Benzpyrengehalt von Menschenlungen.

Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 155
(1971) 142.

Stefan Schormair

Lebenslauf

Am 26.11.1946 wurde ich als Sohn von Andreas Schormair und seiner Ehefrau Rosina, geborene Fischhaber in Altomünster, Kreis Dachau, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Hilgertshausen und Ingolstadt trat ich im September 1959 in das Reuchlin Gymnasium in Ingolstadt ein und legte dort meine Reifeprüfung 1968 ab.

Bis zum Beginn meines Medizinstudiums im Wintersemester 1969 leistete ich meinen Wehrdienst in Ingolstadt ab.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Sommer 1970, die ärztliche Vorprüfung legte ich im März 1972 ab.

Ich beende mein Studium mit dem Staatsexamen am 4. Februar 1976.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197